dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Fevereiro de 2015
Ano 15 - Número 175

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 1, n. 5 (Janeiro/Fevereiro 2015) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 175

Chamada da Edição

Caros Leitores do Boletim Dor on Line, bem vindos a nossa edição 175, do mês de fevereiro de 2015! Nesta edição, continuamos com a série de editoriais com temática nas toxinas. Nesta edição temos a toxina pertussis como o tema do editorial. Temos também em nossa seção de divulgação científica alertas tratando dos fatores biopsicossociais associados a dor crônica em idosos depressivos, novos avanços na pluripotência celular e fabricação de neurônios da dor, avanços no entendimento da transmissão da dor crônica, o abuso do uso de celulares e algumas ações inusitadas das companhias farmacêuticas no mundo. Na seção de Ciência e Tecnologia apresentamos alertas sobre a estimulação transcraniana por corrente direta, o agonismo A3 e a analgesia da dor neuropática, uma revisão da farmacoterapia da dor neuropática e o papel do inflamossoma na hiperalgesia inflamatória aguda.

EDITORIAL

Toxina pertussis: álgica ou analgésica.

Miriam das Dores Mendes Fonseca *

Dada a complexidade dos mecanismos de ação das toxinas, em determinadas situações podem ser danosas e extremamente perigosas, ou podem auxiliar no tratamento e/ou estudo de certas patologias como a dor.

Quando nos referimos às toxinas, logo nos lembramos dos efeitos maléficos que estas causam aos nossos organismos, mas, muitas vezes, estas toxinas podem ser benéficas em certas patologias ou situações, ou podem ter efeitos duais, como a toxina pertussis que pode apresentar propriedades nociceptivas ou antinociceptivas.

A toxina pertussis (PTX), denominada também de proteína ativadora de ilhota e pertussígeno, é o principal fator de virulência da *Bordetella pertussis*. Esta bactéria é agente causador da coqueluche, doença altamente perigosa e contagiosa, a qual pode ser prevenida por vacinação. A PTX tem sido bastante utilizada, desde 1982, como adjuvante na indução da encefalomielite experimental alérgica. Entretanto, o uso mais comum desta toxina é como ferramenta farmacológica de inibição das proteínas Gi e G0, principalmente para verificar se o mecanismo de ação de drogas antinociceptivas é dependente de vias de sinalização que envolvem estas proteínas.

A PTX tem sido utilizada também para induzir hipernocicepção. A injeção intratecal (i.t.) de PTX desencadeia alodinia térmica por pelo menos 90 dias em camundongos, e aumento da atividade de canais de Ca2+ em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) da medula espinhal. A alodinia é um sinal típico da neuropatia, portanto, a redução da função das proteínas Gi e Go provocada pela PTX pode estar envolvida na iniciação e/ou manutenção de alguns estados semelhantes aos encontrados em síndromes neuropáticas. Estes efeitos estão possivelmente relacionados com o aumento na liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), provocado em neurônios cerebelares após a administração de PTX. Além disso, a PTX parece provocar diminuição de aminoácido inibitório (glicina) e da expressão de transportadores de glutamato. A PTX i.t. também aumenta os níveis medulares de RNA mensageiro (RNAm) de citocinas que participam de estados dolorosos e inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral, interleucina (IL) 1-β e IL-6.

Todavia, nosso grupo de colaboradores vem mostrando que a PTX pode ter efeito antinociceptivo. A injeção intravenosa de PTX diminuiu a migração de neutrófilos provocada por estímulos inflamatórios. Ainda, a injeção i.pl. da PTX administrada anteriormente à injeção i.pl. de PGE2 previne a hipernocicepção mecânica evocada por esta prostaglandina, através da ativação da via dependente de óxido nítrico (NO) / guanilato ciclase (GC) / PKG/ abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP. A abertura destes canais promove diminuição do limiar de repouso dos nociceptores, dificultando a ocorrência de um potencial de ação.

Um recente trabalho de nosso grupo demonstrou que a contradição da literatura referente ao efeito desencadeado pela PTX na via nociceptiva pode ser devido à dose injetada. A injeção intraplantar da toxina pertussis tem efeito dual na

nocicepção em ratos, onde baixas doses da mesma previnem a hipernocicepção mecânica evocada pela injeção i.pl. de PGE2, através da ativação da via NO / GC / PKG / canais de K+ dependentes de ATP. Entretanto, em doses maiores, esta toxina promove uma resposta inflamatória e consequente hipernocicepção mecânica. Esta última se mostrou sensível ao tratamento com morfina local e dependente de ativação de adenilil ciclase, PKA e PKC. A resposta edematogênica, assim como a hipernocicepção mecânica se mostraram dependentes da migração de neutrófilos e do aumento da síntese/liberação de citocinas pró-inflamatórias e da quimiocina CINC1/CXCL1. Além disso, verificou-se papel importante da prévia ativação de receptores *toll-like* 4 e recrutamento das moléculas adaptadoras MyD88 na hipernocicepção mecânica e na migração de neutrófilos evocadas pela injeção i.pl. de PTX.

Contudo, a PTX se mostra além de uma importante ferramenta farmacológica para o estudo da nocicepção, uma possível droga muito promissora para o alívio da dor.

Referências:

- Linthicum DS, Munoz JJ, Blaskett A. *Acute experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. I. Adjuvant action of Bordetella pertussis is due to vasoactive amine sensitization and increased vascular permeability of the central nervous system*. Cell Immunol 1982 Nov 1;73(2):299-310.
- Akada Y, Mori R, Matsuura K, Suzuki K, Kato K, Kamiya M, et al. *Pharmacological profiles of the novel analgesic M58996 in rat models of persistent and neuropathic pain*. J Pharmacol Sci 2006 Oct;102(2):205-12.

- Womer DE, DeLapp NW, Shannon HE. *Intrathecal pertussis toxin produces hyperalgesia and allodynia in mice*. Pain 1997 Apr;70(2-3):223-8.
- Wong CS, Wu GJ, Chen WF, Jean YH, Hung CH, Lin CS, et al. *N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist d-AP5 prevents pertussis toxin-induced alterations in rat spinal cords by inhibiting increase in concentrations of spinal CSF excitatory amino acids and downregulation of glutamate transporters*. Brain Res Bull 2009 Aug 28;80(1-2):69-74.
- Brito GA, Souza MH, Melo-Filho AA, Hewlett EL, Lima AA, Flores CA, et al. *Role of pertussis toxin A subunit in neutrophil migration and vascular permeability*. Infect Immun 1997 Mar;65(3):1114-8.
- Brito GA, Sachs D, Cunha FQ, Vale ML, Lotufo CM, Ferreira SH, et al. *Peripheral antinociceptive effect of pertussis toxin: activation of the arginine/NO/cGMP/PKG/ATP-sensitive K channel pathway*. Eur J Neurosci 2006 Aug;24(4):1175-81.
- Poloni, R, Ferreira SH. *Efeito dual da injeção intraplantar de toxina pertussis na nocicepção*. Dissertação de Mestrado, 2011 – Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

---

* Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

1. Determinantes físicos, de estilo de vida, psicológicos e sociais da dor em idosos depressivos.

A dor e a depressão em idosos apresentam altas taxas de prevalência e aparentemente têm um comportamento recíproco. Para clínica é de suma importância o conhecimento sobre a dor e seus determinantes na depressão, já que estes influenciam tanto no curso e tratamento da doença, quanto no estilo de vida do paciente. Dessa forma, este estudo objetivou principalmente verificar até que ponto estão associados alguns fatores biopsicossociais com a intensidade, limitações e número de locais da dor, analisando separadamente dor aguda e crônica em idosos.

O trabalho utilizou como parâmetro os dados do estudo holandês de depressão em pessoas idosas, que teve como amostra 184 participantes com idade igual ou superior a 60 anos diagnosticadas com depressão e um grupo controle constituído por 88 indivíduos na mesma faixa etária sem sintomas ou diagnostico do distúrbio. Para os dois grupos foi ofertado questionários de auto-relato para avaliar as características da dor determinando se era crônica ou aguda, e estimar as características físicas, psicológicas,

sociais, demográficas e estilo de vida por meio de vários fatores.

Percebeu-se que o grupo com depressão tinha maior intensidade, limitações e número de locais da dor comparado com o grupo controle. Já entre os determinantes estudados, os demográficos, psicológicos e sociais demonstraram-se estatisticamente associados com a intensidade da dor aguda. Somente a ansiedade, determinante psicológico, foi associada com a incapacitação e o número de locais da dor. Com relação à dor crônica, os resultados apontaram para fatores psicológicos, principalmente a ansiedade, com maior associação nos três casos.

Em analises posteriores observou-se que as doenças crônicas e a ansiedade estão fortemente associadas com a intensidade, limitações e número de locais da dor crônica nos participantes com mais de 70 anos.

Assim, pode-se constatar a partir do estudo a importância de perceber o indivíduo, seu meio, seu corpo e seu psicológico como um todo, que pode modificar o curso da dor crônica, ou seja, a necessidade em praticar o modelo biopsicossocial introduzido por Engel, uma abordagem multidisciplinar da doença ou dor.

Referência:

Hanssen, D; Naarding, P; Collard, R; Comijs H; Voshaar, R. Physical, lifestyle, psychological, and social determinants of pain intensity, pain disability, and the number of pain locations in depressed older adults. PAIN. 2014, 155: 2088-2096.

2. Pesquisadores transformam células.

Pesquisadores do Instituto de Células Tronco de Harvard conseguiram identificar cinco fatores de transcrição que reprogramam células cutâneas de rato e fibroblastos humanos em nociceptores (neurônios de detecção de estímulo nocivo).

Os neurônios nociceptores derivados exibiram sensibilização de canais TRPV1 pelo mediador inflamatório prostaglandina E2 e ao quimioterápico oxaliplatin, modelando os mecanismos de dor inflamatória e neuropática induzida por quimioterapia dolorosa.

Usando fibroblastos de pacientes com neuropatia III hereditária, viram que a técnica foi capaz de revelar aspectos previamente desconhecidos de fenótipos da doença humana in vitro.

Este estudo da dor pode levar a uma maior compreensão dos diferentes tipos de dor, identificar por que os indivíduos tem resposta diferente à dor ou risco de desenvolver dor crônica e poder tornar possível o desenvolvimento de melhores medicamentos para tratar a dor.

Referência e fonte:

- Wainger BJ, Buttermore ED, Oliveira JT, Mellin C, Lee S, Saber WA, Wang AJ, Ichida JK, Chiu IM, Barrett L, Huebner EA, Bilgin C, Tsujimoto N, Brenneis C, Kapur K, Rubin LL, Eggan K, Woolf CJ. Modeling pain in vitro using nociceptor neurons reprogrammed from fibroblasts. Nat Neurosci. 2015 18(1):17-24.
- http://www.medicalnewstoday.com/releases/286001.php

3. Cientistas traçam circuito espinhal responsável pela dor crônica.

A dor é uma experiência sensorial desagradável que, geralmente tem causa clara, mas, em alguns casos como a fibromialgia e a dor de extremidade ou dor fantasma, causa agonia nos pacientes, pois não se dispõe de um tratamento eficaz. Essas pessoas que sofrem desse tipo de dor são sensíveis a estímulos que normalmente não ocasionam dor, como o contato leve da mão ou uma mudança sutil na temperatura da pele, estes transtornos, são chamados de alodinia.

O que se sabe é que os sinais de dor são emitidos por neurônios sensoriais nos membros e outras extremidades até os neurônios de transmissão na medula espinhal, os quais depois levam informação para o cérebro. Em cada um destes três passos - extremidades, medula espinhal e cérebro - a informação da dor pode ser alterada ou bloqueada antes de ser transmitida de novo para o sistema nervoso e o cérebro.

Pesquisadores do Instituto Salk e Escola Médica Harvard identificaram um mecanismo neural importante na medula espinhal que pode emitir sinais de dor errado ao cérebro.

O estudo propôs identificar com precisão os neurônios da medula que intervêm nestes circuitos e descobriram que

uma classe de mecanorreceptores na pele que detectam estímulos mecânicos dolorosos é parte de um sistema de realimentação no qual os neurônios excitatórios que produzem o hormônio somatostatina são inibidos por neurônios que sintetizam dinorfina (uma molécula analgésica natural que produz efeitos similares aos dos opiáceos). Os neurônios inibitórios identificados parecem controlar se o toque (tato) ativando os neurônios excitatórios para emitir um sinal de dor ao cérebro.

Com este resultado pode-esse explicar como um toque leve pode causar alodinia, as sensações de toque que normalmente viajam através dos mecanorreceptores poderiam, em compensação, ativar outros neurônios que detonam um sinal de dor, e essas fibras de mecanorreceptores projetadas para a medula espinhal de uma extremidade faltante poderiam gerar sinais de dor erradas.

Normalmente, só os receptores da dor intervêm em emitir sinais de dor ao cérebro, mas quando se perdem os neurônios medulares inibitórios que secretam dinorfina, a sensação do toque é percebida então como dolorosa, segundo o pesquisador, é possível que algo tenha falhado na forma em que está operando este circuito medular, de maneira que as sensações se misturam e surgem como dor.

Os achados poderiam resultar em novos tratamentos para transtornos como a fibromialgia e a dor de extremidade fantasma.

Referência e fonte:

- Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, Krashes M, Knowlton W, Velasquez T, Ren X, Ross SE, Lowell BB, Wang Y, Goulding M, Ma Q. Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. Cell. 2014 159(6):1417-32.
- http://www.medicalnewstoday.com/releases/286618.php

4. Inclinar a cabeça para checar o celular prejudica a coluna.

As pessoas gastam uma média de duas a quatro horas por dia, com suas cabeças inclinadas sobre leitura e mensagens de texto em seus telefones inteligentes e dispositivos. Cumulativamente são 700-1400 horas por ano de estresse excessivo visto sobre a coluna cervical. É possível que um estudante do ensino médio possa gastar um extra de 5.000 horas em má postura.

Um modelo da coluna cervical foi criado com valores realistas em um pacote de simulação de elementos finitos. Os cálculos foram feitos e, em seguida, foram extraídas forças em Newtons. Fizeram-se os cálculos usando pescoço + cabeça, o que deu um peso médio de 60 newtons (6 kg). O peso visto pela espinha aumenta drasticamente quando flexionando a cabeça para frente em graus variados. Perda da curvatura natural da coluna cervical leva as tensões sobre a coluna cervical para aumentada progressivamente. Estas tensões podem levar a um desgaste precoce, a degeneração, e possivelmente cirurgias.

Referência e fonte:

- Hansraj KK. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. Surg Technol Int. 2014 25:277-9.
- http://g1.globo.com/bom-dia-brasil/videos/t/edicoes/v/uso-excessivo-de-celular-pode-causar-serios-danos-a-saude-diz-pesquisa/3803515/

5. Pfizer, pregabalina e a medicina.

Ben Goldacre é um médico, acadêmico da área de epidemiologia e escritor científico britânico. Ele possui uma coluna no diário The Guardian, onde escreve sobre diversos assuntos ligados a medicina, farmácia e demais ciências, sempre alertando sobre má-conduta, viés interpretativo e outras mazelas ligadas ao desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica internacional.

Recentemente, ele chamou atenção para uma patente da Pfizer, uma Big Pharma, com a pregabalina, um medicamento anti-epilepsia, expira em 2014, mas há outra patente sobre o uso da droga de domínio público para tratar a dor neuropática. Uma carta foi encaminhada para médicos do Reino Unido, onde a gigante farmacêutica alerta para consequências terríveis e violação de patente se profissionais médicos se atrevem a prescrever o genérico para o uso patenteado.

Esta é uma circunstância estranha: uma patente secundária da Pfizer em um uso específico de uma droga que é de domínio público. Eles querem que os médicos que prescrevam pregabalina para a dor neuropática, especifiquem que o paciente deve tomar *Lyrica®*, sua versão de marca da pregabalina, embora custe muito mais do que a pregabalina genérica, e mesmo que as duas drogas são idênticas. Na sua carta aos médicos, está claramente colocado que "A Pfizer acredita que a oferta de pregabalina genérico para uso no tratamento da dor, enquanto a patente

dor permanece em vigor no Reino Unido iria infringir direitos de patente da Pfizer".

Não é apenas na Inglaterra que este tipo de coisa acontece. Agora no início de 2015, um famoso programa de atualizades, o *John Oliver´s Last Week Tonight*, da HBO, dedicou um segmento inteiro de seu programa (http://youtu.be/YQZ2UeOTO3I) para alertar sobre o mercado multibilionário das Big Pharmas para convencer médicos americanos a receitarem suas marcas.

Enquanto isso, aqui no Brasil, nossa agência de vigilância sanitária faz campanhas de esclarecimento a população para solicitar no receituário o medicamento genérico...

Referência e fonte:

- Doctorow, C. Pfizer threatens pharmacists, doctors if they take its name in vain. Dec 24, 2014
- http://boingboing.net/2014/12/24/pfizer-threatens-pharmacists.html

6. Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCC) e dor.

Atualmente tem-se falado muito a respeito de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), porém existem dúvidas se realmente o método funciona para o tratamento da dor crônica. Algumas pessoas que conduzem pesquisas clínicas afirmam que o método funciona, mas fazendo um olhar mais crítico para evidências, o que possuímos é decepcionante. O nível de evidencia é baixo e consistem de estudos com amostras pequenas e com um alto risco de viés, devido a uma série de falhas metodológicas. Revisões sistemáticas e meta-análises recentes concluíram que existe um baixo nível de evidência de que ETCC possa ter efeito sobre a dor, ou mesmo alguma eficácia. Então, o que realmente está acontecendo?

Recentemente foi realizado um estudo para observar o cérebro por meio de fMRI, enquanto ele processa a dor térmica. Isso foi feito antes e depois aplicar ETCC anodal, catodal ou sham (em ordem aleatória). A ideia era avaliar se a ETCC catódica ou anódica modifica o processamento de dor quando comparado a estimulação sham, e saber se áreas específicas do cérebro foram afetados pela intervenção com ETCC. Os resultados não foram muito convincentes: nem ETCC anodal nem a ETCC catodal mostraram efeito significativo no processamento cerebral da dor quando

comparado com a estimulação sham. Só quando testada diretamente, a estimulação anodal contra a estimulação catódica, podemos ver os resultados estatisticamente significativos. A interpretação cuidadosa desses dados mostra que se a ETCC tem algum efeito no cérebro no processamento da dor, é bastante pequena. Em concordância com esses pequenos efeitos, a intensidade da dor percebida pelos participantes não mudou muito após estimulação anodal ou catodal. No entanto, este pequeno efeito ocorreu no sentido previsível: estimulação anódica comparada com a estimulação catódica resultou numa diminuição regional do fluxo sanguíneo cerebral, indicando redução do processamento cortical da dor (há um efeito subclínico, devido esta mudança na atividade cerebral não alterar a percepção da entrada nociceptiva). Há uma série de explicações possíveis para estes resultados. O mais fácil seria: a ETCC não funciona, o processamento da dor e a percepção de dor não podem ser alterados por meio da aplicação de corrente elétrica na parte externa do crânio. Mas de alguma forma isto parece muito simplista, e torna mais difícil explicar por que outras técnicas (tais como potenciais evocados dor) tenham identificado alterações na excitabilidade cerebral bastante consistentes. A natureza multidimensional da dor é a explicação mais provável e se situa dentro do que é frequentemente citado. “A percepção da dor depende de diferentes vias e como a avaliação da dor é um processo mais complexo do que a simples processamento somatossensorial de potenciais evocados.”

Referência e fonte:

- Ihle K, Rodriguez-Raecke R, Luedtke K, May A. tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little

to no impact on pain perception. Pain. 2014 155(10):2080-7
- http://www.bodyinmind.org/tdcs-chronic-pain/

7. Ativação do receptor de adenosina A3 endógenoi alivia seletivamente estados de dor persistente.

Este trabalho demonstra que o aumento dos níveis de adenosina endógena através inibição seletiva adenosina quinase produz efeitos analgésicos potentes em modelos de roedores de dor neuropática experimental através da via de sinalização do receptor de adenosina A3 (A3AR). Resultados semelhantes foram obtidos pela administração de um agonista seletivo A3AR. Estes efeitos foram impedidos pelo bloqueio espinhal e supra-espinhal de A3AR, perdido em camundongos A3AR *knock-out*, e independente de mecanismos opioide e endocanabinoides. A ativação A3AR também alivia comportamentos de dor não-evocada espontâneas, sem promover tolerância analgésica ou efeitos de recompensa inerente. A ativação A3AR reduziu o processamento da dor na medula espinhal através da diminuição da excitabilidade dos neurônios medulares WDR (*wide dynamic range*) e produzindo inibição supra-espinhal da nocicepção espinhal através da ativação de serotoninérgica e circuitos bulbospinal noradrenérgicos. A via de sinalização A3AR não alterou os limiares nociceptivos em animais não-neuropaticos e produziu alívio seletivo de estados persistentes de dor neuropática. Estes estudos

revelam uma via anti-nociceptiva endógena e apoiar o desenvolvimento de agonistas A3AR como novas terapias para tratar a dor crônica.

Referência:

Little JW, Ford A, Symons-Liguori AM, Chen Z, Janes K, Doyle T, Xie J, Luongo L, Tosh DK, Maione S, Bannister K, Dickenson AH, Vanderah TW, Porreca F, Jacobson KA, Salvemini D. Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. Brain. 2015 138(Pt 1):28-35.

8. Farmacoterapia da dor neuropática em adultos.

A dor neuropática afeta 7-8% das pessoas e vai se tornar cada vez mais comum por causa do envelhecimento da população, aumento da incidência de diabetes, e melhora da sobrevida de câncer. Infelizmente, a dor neuropática não é tratada sempre que está presente e tem um grande efeito negativo sobre a qualidade de vida, em parte por causa da baixa eficácia do tratamento, mas também por causa da ignorância sobre a melhor forma de usar os medicamentos disponíveis. Este problema pode ser abordado com a acessibilidade a orientações bem fundamentadas baseadas em evidências. A última década não viu qualquer mudança transformacional na gestão da dor neuropática, embora novos tratamentos foram introduzidos, os tratamentos existentes foram elaborados em novas formas farmacêuticas (por exemplo, emplastros de lidocaína tópica) e estudos testaram a eficácia de tratamentos combinados contra uma única droga.

Neste inicio de 2015 foi lançada uma revisão sistemática e meta-análise no periódico *The Lancet Neurology*, produzido pelo *Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) da Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP). Este grupo avaliou, entre 2013 e 2014, estudos aleatórios, duplo-cegos de farmacoterapia oral e tópica para a dor neuropática incluindo estudos publicados em revistas e jornais desde janeiro de 1966, e os ensaios inéditos recuperados do sítio ClinicalTrials.gov e sítios de empresas farmacêuticas.

Os resultados permitiram uma forte recomendação para o uso e proposta como tratamento de primeira linha da dor neuropática por antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina, a pregabalina e gabapentina; uma recomendação fraca para o uso e proposta como segunda linha de adesivos de lidocaína, adesivos de alta concentração de capsaicina e tramadol; e uma recomendação fraca para o uso e proposta como terceira linha de opioide fortes e toxina botulínica A. Os agentes tópicos e toxina botulínica do tipo A são recomendados apenas para a dor neuropática periférica.

Referência:

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 6. pii: S1474-4422(14)70251-0.

9. Inflamassoma NLRC4/ASC/Caspase-1 contribue para hiperalgesia inflamatória aguda via IL-1β.

O Inflamassoma consiste em complexos proteicos oligoméricos, presentes principalmente no citoplasma de células que compõem o sistema imune, e possuem função de reconhecimento de danos ou potenciais danos a célula. Os inflamassomas geralmente são formados pela associação de receptores da família NOD-*like* receptor (NLR) com a proteína acessória *Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing CARD* (ASC) que culminam na clivagem da pró-caspase-1 em sua forma ativa caspase-1. Quando ativa, a caspase-1 pode clivar outras proteínas, sendo a pró-interleucina-1β um dos seus principais alvos, a qual é clivada em sua forma ativa, interleucina-1β (IL-1β). Descobertos por Jürg Tschopp em 2002, a função dos inflamassomas vêm sendo atrelada ao reconhecimento de patógenos intracelulares ou substâncias que possam causar dano a células do sistema imune, tais como cristais de urato ou sílica. Contudo, a pesquisa realizada no laboratório de Inflamação e Dor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, e recém-publicada na revista *Pain*, mostra de forma inédita a participação do inflamassoma na regulação da hiperalgesia inflamatória aguda. Neste estudo, Lopes e

colaboradores demonstraram que a indução da inflamação periférica por carragenina, induz a ativação do receptor da família NLR conhecido como NLRC4, o qual se associa com a molécula adaptadora ASC para ativar caspase-1 durante a inflamação. A ativação da caspase-1 tem importante papel na clivagem da pro-IL-1β, liberando sua forma ativa, IL-1β, a qual contribui para o processo de hiperalgesia inflamatória aguda. A ausência de NLRC4 não interfere na migração de leucócitos, sugerindo que a inibição farmacológica deste receptor não interfere no combate do sistema imune a um possível patógeno iniciador da inflamação, desde que não seja patógeno intracelular, no qual NLRC4 poderia ter importante função para o controle de infecções.

Referência:

Lopes AH, Talbot J, Silva RL, Lima JB, França RO, Verri WA Jr, Mascarenhas DP, Ryffel B, Cunha FQ, Zamboni DS, Cunha TM. Peripheral NLCR4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain. Pain. 2015 156(3):451-9.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capa: "Pertussis toxin complex" by Takuma-sa - Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons -

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pertussis_toxin_complex.png#/media/File:Pertussis_toxin_complex.png

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo